FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N° 681

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame VIGNAL, née PREVEL Janine Emilie

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

née le 23 Avril 1932 à Lille (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

UNE OBSERVATION DE CYSTADENOME MUCINEUX A STROMA FONCTIONNEL SENSIBLE A L'ACTION DES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES

Président : Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0050

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame VIGNAL, née PREVEL Janine Emilie

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

née le 23 Avril 1932 à Lille (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

UNE OBSERVATION DE CYSTADENOME MUCINEUX A STROMA FONCTIONNEL SENSIBLE A L'ACTION DES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES

Président : Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN .... Georges BROUET
1er ASSESSEUR .... Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR .... Jean GOSSET

I. PROFESSEURS

1°. CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a. Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)

	MM.
Biophysique médicale	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	GAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b. Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°. CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a. Professeurs titulaires

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)...	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIER (P.)
– – (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

		MM.
Cliniques chirurgicales..	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
— — — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)

		MM.
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine.........	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)......		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)............		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales...	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
- - (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie		MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première Enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (V.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX (F.)

b. Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)

	MM.
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie......	VOURC'H (G.)
Bactériologie........	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale...	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale...	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie....	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique...	CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s.ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique .... SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté .... M. LENA (J.)

Conseillers administratifs .... Mlle CHAINTREUIL (G.)
M. FAYE (R.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine .... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs .... Mlles DUMAITRE (P)
LAURENT (H.)
LE NOIR (G.)

Bibliothécaires .... Mmes CONTET (J.)
FORGET (F.)
Mlles DUROZOY (M.F.)
ROBERGE (D.)
Dr SCHILLER (J.)

T I T R E

UNE OBSERVATION DE CYSTADENOME MUCINEUX

A STROMA FONCTIONNEL

SENSIBLE A L'ACTION DES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES

A MES PARENTS

Avec toute mon affection

A MON MARI

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Docteur Jacques VARANGOT

Gynécologue Accoucheur de la Clinique Tarnier,
Professeur de Clinique Obstétricale et
Gynécologique à la Faculté,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu accepter la
Présidence de cette Thèse,

En témoignage de respectueuse
reconnaissance et de profond
dévouement.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé René MUSSET

Gynécologue Accoucheur de l'Hôtel-Dieu

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a accueilli dans son service avec tant de bienvaillance.

En témoignage de notre profond attachement et de notre reconnaissance pour son enseignement éclairé.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur A. NETTER

Médecin de l'Hôpital NECKER
Professeur au Collège de Médecine,

qui nous initia à la gynécologie.

En témoignage d'admiration et
de profonde reconnaissance
pour son enseignement.

A Madame le Docteur A. NETTER

Pour son aide judicieuse et
bienveillante

En hommage de respectueux
et très profond attachement.

A Madame le Docteur SALOMON-BERNARD

dont l'aide bienveillante et les enseignements nous ont été si précieux.

En témoignage de profonde et déférente gratitude.

A Monsieur le Docteur CARTIER

Qui nous a permis d'utiliser son observation et que nous remercions vivement.

A Monsieur le Docteur THEVENET

Pour son aide et ses conseils.

Avec toute notre reconnaissance.

A nos Maître dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Docteur J. SIGWALD

Monsieur le Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES

Monsieur le Professeur J. LENEGRE

Monsieur le Docteur P. HILLEMAND

Monsieur le Docteur R. ISRAEL-ASSELAIN
Professeur au Collège de Médecine

Monsieur le Professeur M. LACOMME

Monsieur le Docteur E. HERVET
Professeur agrégé à la Faculté

INTRODUCTION

Depuis plus de cent ans, les tumeurs de l'ovaire ne cessent de dérouter les cliniciens et les pathologistes par leur complexité et leur étonnante diversité. Leur identification, leur pronostic et leur traitement, posent encore de nombreuses questions qui demeurent sans réponse.

Parmi les tumeurs ovariennes, le groupe des tumeurs à activité fonctionnelle tire son originalité des syndromes endocriniens qu'il peut engendrer.

Nous apportons une observation récente de cystadenome mucineux à activité féminisante, étudiée dans le Service de notre Maître le Professeur Agrégé René MUSSET.

Les résultats de l'exporation clinique, endocrinologique et histologique nous ont paru dignes d'intérêt et mériter d'être confrontés aux données retrouvées dans la littérature concernant les tumeurs de l'ovaire à activité endocrinienne.

En effet, il ne saurait être question d'envisager toutes les tumeurs de l'ovaire dont le syndrome clinique est dénué de troubles hormonaux, ni les dystrophies de l'ovaire non tumorales de traduction endocrinienne.

C'est pourquoi nous nous limiterons volontairement aux tumeurs virilisantes, aux tumeurs féminisantes, et aux tumeurs dites "à stroma fonctionnel".

HISTORIQUE

Au fur et à mesure de l'accroissement de nos connaissances en histologie et en endocrinologie, plusieurs types de tumeurs endocrines furent individualisées :

1. Les tumeurs féminisantes.

En 1915, R. MEYER décrivit pour la première fois les tumeurs de la granulosa. VARANGOT par la suite y consacra sa thèse en 1937.

Les tumeurs de la thèque, ou thécomes, furent individualisées par LOFFLER et PRIESEL en 1932.

2. Les tumeurs masculinisantes.

En 1930, R. MEYER, dans plusieurs publications remarquables, désigne sous le nom d'arrhénoblastome un groupe de tumeurs de signification mâle.

De connaissance plus récente, les tumeurs à cellules lipidiques ont fait l'objet de l'excellente thèse de J. BIGNON-SCHNIRER en 1963.

3. A côté de ces deux groupes de tumeurs bien individualisés - tumeurs féminisantes et tumeurs masculinisantes - se situe tout le chapitre considérable des tumeurs à stroma fonctionnel. Il s'agit de tumeurs de l'ovaire habituellement inactives mais capables, dans certaines circonstances d'engendrer un syndrome clinique et biologique de féminisation ou de virilisation aussi net que celui des tumeurs dites endocriniennes.
Ces faits ont été observés au cours de l'évolution de tumeurs de Brenner, de kystes séreux, de kystes mucoïdes (notre observation), de certains cancers primitifs et secondaires de l'ovaire.

En 1924, MOULONGUET et DOLERIS, les premiers, attirent l'attention sur les métrorragies post-ménopausiques causées par les tumeurs et les kystes de l'ovaire. Ils rapportenr 52 observations, souvent fort incomplètes, qui recouvrent probablement des faits très disparates. Parmi elles, 3 seulement semblent avoir un rapport direct avec l'objet de notre étude : un kyste mucoïde, un kyste mucoïde en voie de dégénérescence et un kyste séreux wolffien. Ces 3 tumeurs s'accompagnaient de métrorragies, et d'une hyperplasie de l'endomètre.

ESAU (1929), CORREA DA COSTA (1938), UHLMANN (1939) publient des observations isolées de tumeur de Krukenberg, cystadénome mucineux, cancer secondaire de l'ovaire accompagnés d'un syndrome clinique de virilisation.

En 1949, REAGAN décrit dans le stroma de certaines tumeurs de Brenner, des anomalies qui paraissent aller de pair avec un syndrome clinique de surcharge oestrogénique.

Au cours des quinze dernières années, de nombreux travaux apportent la preuve que certaines tumeurs ovariennes non fonctionnelles peuvent engendrer un syndrome clinique et biologique de féminisation ou de masculinisation aussi net que les tumeurs dites endocriniennes.

Ces tumeurs sont principalement les tumeurs de Brenner, les kystes mucoïdes, les kystes séreux, certains cancers primitifs et secondaires de l'ovaire.

Sur les tumeurs de Brenner, citons les travaux de ANDUJAR, ENLOE and SWIFT (1947), BIGGART and MACAFEE (1955), ETON and PARKER (1958), FARRAR, ELESH and LIBRETTI (1960), FREDA and MONTIMURO (1959), GAUTIER, COMBEMALE et SAMAILLE-PIETTE (1963), JAKOBOVITS (1963).

JONDAHL, DOCKERTY, RANDALL (1950), SHAABAN, ABDINE and YOUSSEF (1960).

Sur les kystes mucoîdes, retenons les publications de BETTINGER and JACOBS (1946), BROWN, KELLAR and MATTHEW (1959), CARIKER and DOCKERTY (1954), KELLAR, MATTHEW and BROWN (1959), MORRIS and SCULLY (1958), SERMENT et FELCE (1962), WOODRUFF (1960).

Les observations de kystes séreux sont plus rares : DALEY, HARRISON and MILLAR (1950), MORRIS and SCULLY (1958), McNULTY (1959).

Des cas de cancers primitifs ou secondaires de l'ovaire accompagnés d'un syndrome endocrinien ont été publiés par ALLAN and HERTIG (1949), SCULLY and RICHARDOSON (1961), OBER, KUPPERMAN and BRUNO (1959), OBER, POLLAK, GERSTMANN and KUPPERMAN (1961), TURUNEN (1955), WAGNER (1958).

MORRIS et SCULLY, dans leur ouvrage intitulé "Endocrine pathology of the ovary", groupent l'ensemble de ces faits sous le nom de "tumeurs à stroma fonctionnel". Cette définition, purement morphologique, n'est pas entièrement satisfaisante, mais elle a le mérite de dégager le point commun à toutes ces lésions :

> " Certaines tumeurs, réputées non sécrétantes, peuvent s'accompagner de manifestations cliniques caractéristiques de féminisation et plus rarement de virilisation.
>
> Dans cette catégorie de tumeurs se rangent les cystadénomes, les tumeurs de Brenner et certains cancers ovariens.
>
> Comme habituellement ces tumeurs ne sont pas associées à des effets endocriniens apparents, beaucoup d'auteurs refusent de croire qu'elles peuvent être sécrétantes.
> La coexistence d'une hyperplasie de l'endomètre ou d'au-

tres effets endocriniens est mise sur le compte du hasard. Il existe cependant des preuves cliniques et anatomo-pathologiques que des cellules du stroma de ces tumeurs peuvent, dans certains cas, élaborer des steroîdes hormonaux".

HERTIG, GORE et SCULLY, en 1963, SERMENT et PIANA, en 1964, admettent l'existence de ces tumeurs et font successivement le point de la question.

L'intérêt des tumeurs à stroma fonctionnel est particulier : l'ovaire est le seul organe ainsi fait qu'une tumeur, maligne ou non, puisse induire la fonction d'un stroma, même au repos depuis de longues années.

La connaissance de ces tumeurs dépend de moyens d'investigations biologiques et chimiques souvent encore du domaine de la recherche. C'est pourquoi nous avons tenu à apporter notre propre contribution par l'étude d'un systadénome mucineux, chez une femme ménopausée, avec une excrétion des métabolites urinaires telle qu'on la rencontre chez la femme en période d'activité génitale.

L'élévation des stéroides urinaires après stimulation par les gonadotrophines chorioniques et la présence de débydroépiandrostérone, également après H.C.G., nous ont paru des faits intéressants à signaler.

OBSERVATION

Madame P.L., âgée de 83 ans, consulte le Docteur Cartier le 20 mai 1964, pour des métrorragies post-ménopausiques persistant depuis un mois. Elle a découvert d'autre part, une tuméfaction sus-pubienne et signale une discrète tension mammaire ayant duré quelques jours vers le milieu du mois de mai.

La malade, en bon état général n'a pris aucun médicament depuis plus d'un an, en particulier aucune hormone.

Toujours bien réglée, de l'âge de 11 ans et demi à l'âge de 53 ans, elle n'a jamais eu le moindre écoulement sanglant depuis sa ménopause, et ces métrorragies récentes l'ont alarmée.

On ne retrouve rien de notable dans ses antécédents. Elle a eu trois grossesses avec des accouchements normaux.

L'examen montre un vagin rose, humide, eutrophique, admettant facilement un speculum, un gros utérus rétroversé, flanqué, en avant, d'une masse sus-pubienne d'origine vraisemblablement annexielle.

La longueur de la cavité utérine mesurée par hystérométrie est de 12 cm.

<u>Au total</u>, cette femme de 83 ans consulte pour des métrorragies post-ménopausiques récentes et une tuméfaction sus-pubienne découverte fortuitement.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont pratiqués :

- Le frottis cervical est classe II.
- Le frottis vaginal est constitué de 50 % de cellules superficielles à noyau pycnotique et de 50 % de cellules à gros noyaux.
- L'hystérographie montre une large cavité utérine dont les bords ont un aspect de double contour évoquant une hyperplasie muqueuse.

L'imprégnation oestrogénique tout-à-fait anormale décelée par les frottis vaginaux conduit à demander des dosages hormonaux.

Un premier dosage hormonal est fait dans le laboratoire du Professeur Jayle le 25 mai 1964 :

Volume urinaire	1220 cm3/24 h;
Créatinine	0,84 mg
Prégnandiol	
Technique simplifiée de Jayle et Judas	7 mg
Oestriol	6 mcg
Oestrone + Oestradiol	18 mcg
(Méthode de fractionnement rapide : Jayle, Héron et Scholler)	
17 cétostéroïdes (Réaction de Zimmermann)	5 mcg

Afin de savoir quels sont les métabolites d'origine ovarienne et s'ils répondent à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques, une épreuve dynamique est pratiquée du 8 au 19 juin 1964.

On administre :

a. 3 mg de dexaméthasone par jour pendant 12 jours, du 8 au 19 juin 1964,

b. 5.000 unités de gonadotrophines chorioniques
   les 13, 14 et 15 juin 1964.

Les recueils d'urines sont faits :

a. avant traitement (6 Juin 1964)
b. sous dexaméthasone (12 Juin 1964)
c. à la fin de l'épreuve (18 juin 1964)

Les dosages ont été faits par le Docteur Thévenet.

Le résultat complet de cette épreuve dynamique est consigné sur le tableau I (voir page suivante). Il témoigne à l'évidence de la sensibilité absolument remarquable du stroma de cette tumeur à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques.

TABLEAU I

EPREUVE DYNAMIQUE

	Recueil d'urines du 6 juin 1964		Recueil d'urines du 12 juin 1964		Recueil d'urines du 18 juin 1964	
F.S.H. (Technique de Henry de Thévenet)			$>$25 U.S. $<$50 U.S.			
Oestrogènes biologiques exprimés en oestrone	28,5 mcg		36 mcg		486 mcg	
Oestrone (dosage chimique)					108 mcg	
Oestradiol (dosage chimique)					173 mcg	
Oestriol (dosage chimique)					86 mcg	
Pregnanediol (Technique de Henry de Thévenet)	3,32 mg		3,08 mg		5,4 mg	
Pregnanetriol (Technique de Henry de Thévenet)	1,7 mg		1,7 mg		4,3 mg	
17 cétos (Technique de Henry de Thévenet	5,2 mg		4,9 mg		19,5 mg	
	% des st. totaux	mg/24h.	% des st. totaux	mg/24h.	% des st. totaux	mg/24h.
I	4	0,208	4	0,196	4	0,780
II & III	16	0,832	16	0,784	15	2,925
IV	17	0,884	18	0,882	20	3,900
V	50	2,600	50	2,450	52	10,140
VI	7	0,364	6	0,294	4	0,780
VII	2	0,104	1	0,049	1	0,195
VIII	4	0,208	5	0,245	4	0,780
17 OH (R.Porter & Silber)	0,95 mg		1,1 mg		moins de 0,2 mg	

a. Avant traitement

La malade excrète par 24 h.:

- 28,5 mcg d'oestrogènes
  (dosage biologique exprimé en mcg d'oestrone)
- 3,32 mg de prégnanediol;
- 1,7 mg de prégnanetriol
- 5,2 mg de 17 cétostéroîdes,
  dont 67 % d'androstérone +
  étiocholanolone.

b. Sous Déxaméthasone

Il se produit une discrète augmentation des oestrogènes qui passent de 28,5 mcg à 36 mcg.

c. Sous inhibition surrénalienne et stimulation par les gonadotrophines chorioniques, nous constatons :

a. une élévation considérable des oestrogènes qui passent de 36 à 486 microgrammes avec une prépondérance très nette de la fraction oestrone + oestradiol.

b. une augmentation du prégnandiol et du prégnanetriol.

c. un accroissement important des cétostéroîdes qui passent à 19,5 mg.
   La fraction A+E représente 72 % des 17 CS totaux, soit 14 mg en valeur absolue.
   La déhydroépiandrostérone est à 2,925 mg.

d. L'effondrement des 17 OH, inférieurs à 0,2 mg, confirme le maintien satisfaisant de l'inhibition surrénalienne.

Nous ferons plusieurs remarques au sujet de cette épreuve dynamique :

1. LES OESTROGENES

A. Dans le troisième recueil d'urines, la somme des chiffres donnés pour l'oestrone, l'oestradiol et l'oestriol n'est pas égale au chiffre donné pour les oestrogènes totaux; l'oestrone, l'oestradiol et l'oestriol sont dosés chimiquement, les oestrogènes totaux sont dosés par la méthode biologique sur souris qui donne des valeurs différentes.

B. Dans le même recueil d'urines, il existe une prépondérance très nette de l'oestradiol et de l'oestrone sur l'oestriol.
Sous l'effet des gonadotrophines, des quantités importantes d'oestradiol sortent des cellules et il est possible que les mécanismes enzymatiques soient dépassés par cet afflux inhabituel. La transformation de l'oestradiol en oestrone et oestriol ne se fait pas assez vite et l'oestradiol s'accumule.

2. LES ANDROGENES

A. L'andostérone et l'étiocholanolone sont augmentés.

B. Après stimulation, la déhydroépiandrostérone est à 2,925 mg.
Ce chiffre a été vérifié par chromatographie sur papier et sur alumine. Cette D.H.A. est exclusivement d'origine gonadique comme en témoigne le taux effondré des 17 OH.

C. Le prégnanediol et le prégnanetriol sont également haussés.

Au total l'épreuve dynamique montre une réponse très nette des excrétions hormonales à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques : les oestrogènes sont très élevés, les androgènes sont augmentés, le prégnanediol et le prégnanetriol également, et, fait inhabituel, cette tumeur sous H.C.G. donne issue à de la déhydroépiandrostérone.

L'imprégnation oestrogénique clinique, les excrétions importantes des stéroïdes dans les urines, chez cette malade porteuse d'une masse pelvienne, font envisager le diagnostic de tumeur sécrétante de l'ovaire.

Mme P. est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu le 15 Juin 1964 en vue d'une intervention chirurgicale, après un bilan général qui s'avère normal :

Urographie intra-veineuse (22/6/64) :

opacification normale des deux reins, grosse masse médiane comprimant la vessie qui est aplatie et étalée.

Mammographie (10/6/64) : Dr. Vignaud.
aspect radiologique normal des deux seins.
Glandes mammaires atrophiques.
Pas d'épaissieement de la peau.
Pas d'image de calcification.
Pas d'opacité anormale.

Examen cardio-vasculaire :

T.A. : 17/8. Image thoracique normale.
Electrocardiogramme normal.

Groupe sanguin : O +

Numération globulaire :

G.R. : 4.120.000 Taux d'Hb : 80 %
G.B. : 10.800

Urée : 0,35 g/l

Glycémie : 0,90 g/l

Taux de prothrombine : 76 %

Protides totaux : 83 g/l.

Intervention le 8.6.64 par le Professeur MUSSET

Par une incision médiane sous-ombilicale on découvre une tumeur de l'ovaire droit de la taille d'un gros melon, libre de toute adhérence, d'aspect gris ardoisé; de surface absolument lisse et de consistance semi-liquide. L'annexe gauche est normale. L'utérus a la taille d'un utérus de femme adulte. Le Professeur MUSSET pratique une hystérectomie totale abdominale avec ablation des 2 annexes.

1. COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Dr Cartier)

Examen macroscopique :

1. Annexe droite :

Tumeur arrondie, molle, mesurant 10 cm de diamètre et pesant 955 g. La surface est lisse et a une couleur blanc-jaunâtre. A la coupe il y a une coque mince. La tumeur est creusée de très nombreuses cavités de tailles très variables, dont les plus grandes ont 2 cm de diamètre, et qui contiennent une substance d'aspect mucoïde. La trompe est normale.

2. Annexe gauche :
Trompe normale, ovaire petit et aplati.

3. Utérus :
Il a une forme régulière. Il mesure 10 cm de long.
Le myomètre a 2,5 cm d'épaisseur.

Une petite partie de la tumeur est prélevée pour un examen histologique. Un fragment est fixé au formol; l'autre au Bouin. Le reste de la tumeur, conservé au froid, est porté au Laboratoire de Chimie pour un examen des stéroïdes tissulaires.

Examen microscopique :

Ovaire droit :

Coupes à la paraffine : nombreuses cavités contenant une substance mucoïde et bordées par un épithélium cylindrique

ASPECT MORPHOLOGIQUE DE LA TUMEUR

S : Stroma ovarien fibreux

I : îlot de cellules claires

G : Eléments glandulaires contenant du mucus.

Tumeur ovarienne : coexistence d'éléments glandulaires mucipares et d'îlots de cellules claires (x 85).

Détail d'un îlot de cellules claires de la tumeur ovarienne (x 275)

mucipare légèrement papillaire. Les cellules glandulaires ont par endroit un aspect caliciforme. Leurs noyaux sont réguliers et il y a d'assez nombreuses mitoses normales. Dans les cavités kystiques, l'épithélium est aplati. Le tissu conjonctif qui entoure ces cavités est dense et scléreux, pauvre en fibrocytes. Il contient des îlots de cellules au cytoplasme clair ou optiquement vide, au noyau petit et régulier. Ces îlots sont mal limités et sont situés au voisinage des cavités glandulaires. Ils sont parcourus par de fins vaisseaux capillaires.
Les coupes à la congélation colorées par le rouge Soudan IV montrent la présence de lipides dans ces cellules claires. Il n'a pas été trouvé de parenchyme ovarien normal.

Ovaire gauche :

Il est petit et aplati. Il contient de petites cicatrices fibreuses de corps jaunes. Il y a une sclérose diffuse et dense.

Trompes :
Elles sont normales.

L'endomètre est mince et en partie desquamé. Les tubes glandulaires sont par endroits kystiques. Il n'y a pas de mitoses. Le chorion cytogène est scléreux. En un point le chorion superficiel a un aspect déciduiforme.

Le myomètre est épais et légèrement oedémateux par endroits les faisceaux de fibres musculaires lisses sont épais.

Le col a un épithélium pavimenteux stratifié,épais et bien différencié, contenant du glycogène abondant. L'épithélium

ACTION SUR LE RECEPTEUR UTERIN

Col utérin : épithélium pavimenteux stratifié (x 130)

C : chorion, les fibres collagènes sont dissociées par
un certain degré d'oedème.

E : épithélium pavimenteux stratifié
La flèche repère un noyau pycnotique de la couche C3

Endomètre (x 85)

M : myomètre

G : tube glandulaire

H : infiltrat hématique
en surface

D : transformation
déciduiforme
localisée du
chorion cytogène

Endomètre (x 85)

M : myomètre

G : tube glandulaire
rectiligne

Gk : tube glandulaire
kystique

glandulaire de l'endocol a des cellules hautes au pôle apical chargé de mucus. Il y a de nombreuses glandes kystiques dans l'endocol. Le tissu conjonctif situé autour des glandes est lâche et légèrement oedémateux.

Conclusion : Tumeur mixte de l'ovaire; avec éléments épithéliaux muco-sécrétants et inclusions lipidiques dans le stroma. Développement important du tractus génital sous l'action hormonale.

En d'autres termes, il s'agit d'un kyste mucoïde à stroma fonctionnel.

Sur le plan clinique, les suites opératoires ont été simples. Des dosages hormonaux de contrôle effectués le 10.7.64, soit 15 jours après l'intervention, ont montré les résultats suivants : (Dr Thévenet)

Oestrogènes (biologiques)	: 1,50 mcg/24h.
Prégnandiol	: 0,55 mg/24h.
Prégnanetriol	: 0,17 mg/24h.
17 CS	: 4,3 mg/24h.
F.S.H.	: supérieures à 100 unités souris.

Actuellement cette malade est en bonne santé.

2. COMPTE-RENDU DE L'EXAMEN CHIMIQUE DU BROYAT DE LA TUMEUR

L'examen des stéroïdes tissulaires a été fait au Centre d'Etudes biologiques de l'Hôpital Tenon. Nous ne nous dissimulons

pas qu'il comporte des lacunes : comme c'est trop souvent le cas, l'intérêt de cette tumeur ne nous est malheureusement apparu qy'à postériori.

Compte-rendu :

Le fragment de tumeur de poids très approximatif de 25 g. a été broyé au mixer avec 500 ml de sérum physiologique. La suspension obtenue a été extraite selon SHORT à l'éther anesthésique et à l'acétate d'éthyle. Les solvants, après séjour au congélateur, ont été centrifugés et évaporés. Le résidu d'évaporation a été dissous dans l'éthanol-benzène-éther de pétrole, pour être séparé en deux fractions phénolique et non phénolique toujours selon SHORT.

Chaque fraction a été chromatographiée sur papier dans divers milieux préconisés par SHORT.

On a essayé de caractériser :

1. Dans la fraction phénolique :

   - l'oestriol
   - l'oestrone
   - l'oestradiol.

   Seul l'oestradiol a été caractérisé en toute certitude par son Rf, sa coloration par le réactif de Folin et Ciocalteau et par le réactif à l'amisaldéhyde, selon LISBOA.

2. Dans la fraction non phénolique, on a essayé de caractériser la D.H.A., la progestérone, la 17 hydroxyprogestérone et la delta 4 androstènedione. Aucune de ces

substances n'a pu être détectée, sauf une substance absorbant dans l'ultra-violet et de Rf identique, dans plusieurs milieux chromatographiques, à celui de la delta 4 androstènedione.

o
o o

CONCLUSION

Chez une femme ménopausée depuis 30 ans, nous avons observé un syndrome de surcharge oestrogénique attesté par la clinique, les frottis vaginaux, les dosages biologiques et l'étude histochimique de la tumeur.

Les éliminations hormonales ont répondu de façon très nette à la stimulation par la gonadotrophine chorionique.

Ce syndrome a régressé après ablation d'une tumeur ovarienne qui était un cystadenome mucineux dont le stroma contenait de nombreuses inclusions lipidiques.

o
o o

D I S C U S S I O N

En étudiant les différentes manifestations des tumeurs endocriniennes, nous allons essayer de classer notre observation.

Les données cliniques à elles seules permettent d'éliminer les tumeurs masculinisantes de l'ovaire.

I - TUMEURS MASCULINISANTES DE L'OVAIRE

Le tableau clinique des tumeurs virilisantes est constitué par l'association d'un syndrome de déféminisation et de virilisation progressives.

1. Le syndrome de déféminisation :
   - les cycles sont perturbés, avec un allongement progressif aboutissant souvent à l'aménorrhée. Mais, dans quelques cas, l'excès d'androgènes n'empêche pas l'ovulation, la grossesse et même la lactation de se dérouler normalement.
   - L'atrophie mammaire est constante.
     L'endomètre est généralement atrophique, les frottis vaginaux sont hypofolliculiniques.

2. Le syndrome de masculinisation comporte :
   - un hirsutisme d'apparition récente, à caractère progressif,
   - une chute des cheveux avec alopécie fronto-pariétale,
   - un épaississement du grain de la peau avec apparition d'acné,
   - une hypertrophie clitoridienne,
   - une raucité de la voix.

Les 17 cétostéroïdes sont normaux ou peu élevés dans la plupart des cas. Ce paradoxe serait expliqué par le fait que ces

tumeurs secrètent un androgène puissant, comme la testostérone, dont de faibles quantités n'augmentent pas le taux des 17 cétostéroïdes mais suffisent à produire un virilisme clinique.

La chromatographie des 17 cétestéroïdes montre que l'augmentation porte sur la fraction gonadique, androstérone + étiocholanolone. La déhydroépiandrostérone est normale et ne s'élève pas après stimulation par l'A.C.T.H.

L'examen met parfois en évidence une masse pelvienne. Dans d'autres cas il ne donne aucun renseignement car le volume de la tumeur est très réduit. La coelioscopie peut alors aider au diagnostic mais parfois, seule, l'ovariotomie permet de découvrir le nodule tumoral.

Ce tableau clinique peut être engendré par des tumeurs d'aspects morphologiques très différents. Ce sont essentiellement l'arrhénoblastome et les tumeurs à cellules lipidiques.

a. L'Arrhénoblastome.

Il a été décrit en 1930 par R. MEYER.

C'est une tumeur qui évoque le testicule embryonnaire.
Les cordons épithéliaux sont noyés dans un stroma qui contient des cellules bourrées d'inclusions lipidiques, analogues aux cellules de Leydig du testicule.

Ces cellules d'apparence leydigienne constituent quantitativement, une portion infime de la tumeur. Induites par l'épithélium tumoral, elles ne semblent pas participer au processus néoplasique lui-même mais elles sont très vraisemblablement responsables du virilisme clinique. On distingue :

- une forme différenciée, dans laquelle les éléments épithéliaux, analogues aux cellules de Sertoli, bordent des tubes creux : c'est l'adénome testiculaire de Pick. Dans cette forme, les cellules leydigiennes sont rares et le virilisme clinique peut manquer.
- Les formes intermédiaires sont constituées par des îlots pleins, des cordons cellulaires, séparés par des amas de cellules leydigiennes.
- Les formes indifférenciées sont formées en majeure partie de cellules d'aspect mésenchymateux et ressemblent à un sarcome.

Les arrhénoblastomes peuvent revêtir d'autres aspects morphologiques plus inhabituels : ils peuvent, en particulier, prendre l'aspect d'un tératome et contenir des éléments étrangers comme un épithélium mucipare, du tissu osseux ou musculaire. La présence de ces éléments étrangers est restée jusqu'à présent tout-à-fait inexpliquée.

Dans les cas difficiles à identifier, la présence de cellules de Leydig et de cristalloïdes de Reinke est toujours un argument de valeur. Mais les cellules de Leydig peuvent être difficiles à distinguer de cellules thécales lutéinisées.

b. Les tumeurs à cellules lipidiques

Elles sont encore plus rares que les arrhénoblastomes.

J. BIGNON, dans son remarquable travail (1963), en retrouve 75 cas.

Elles ont la structure d'une glande endocrine.

Très homogènes, elles sont constituées de grandes cellules riches en griasse biréfringentes tassées les unes contre les autres, et entourées d'un fin réseau capillaire.

Il existe un air de famille entre tous les éléments producteurs de stérols, thèque interne, cortex surrénalien, testicule. Aussi n'est-il pas étonnant qu'on ait attribué à ces différents tissus le point de départ des tumeurs à cellules lipidiques.

Le tableau clinique de notre malade était celui d'une tumeur féminisante de l'ovaire. Cependant, l'aspect morphologique de la tumeur était tout-à-fait différent des aspects décrits dans les tumeurs productrices d'oestrogènes.

II - LES TUMEURS FEMINISANTES DE L'OVAIRE

Elles ont en commun un syndrome clinique de surcharge oestrogénique particulièrement net avant la puberté et après la ménopause.

Chez la petite fille : la puberté précoce se manifeste par :

- l'apparition de poils pubiens,
- le développement des seins,
- la survenue de métrorragies,
- la soudure prématurée des épiphyses fertiles,
- une maturation intellectuelle précoce

Le développement des couches superficielles du vagin et l'apparition d'oestrogènes dans les urines montrent l'authenticité de ce syndrome d'hyperoestrogénie.

Pendant la période d'activité génitale le syndrome est moins typique, fait surtout de troubles des règles très variables dans leurs modalités.

Après la ménopause, le tableau est dominé par :

- des métrorragies,
- une tension mammaire avec pigmentation de l'aréole,

- une disparition de l'atrophie vaginale,
- un accroissement du volume utérin.

La surcharge en oestrogènes est attestée par :

- un index éosinophilique et caryopycnotique élevé au frottis vaginal,
- une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre,
- une augmentation de l'excrétion urinaire des oestrogènes pouvant aller jusqu'à 1.000 gammas, mais parfois le taux des oestrogènes peut être de l'ordre de quelques mcgs.

Ce syndrome endocrinien peut être complété par un syndrome tumoral plus ou moins net suivant la taille de la tumeur.

Aspects morphologiques

Les tumeurs féminisantes de l'ovaire répondent à deux variétés principales : les tumeurs de la granulosa et les tumeurs de la thèque.

a. Les tumeurs de la granulosa

Elles représentent 0,6 % à 3 % de toutes les tumeurs ovariennes. Ce sont les plus fréquentes de toutes les tumeurs endocriniennes.

Elles furent décrites pour la première fois en 1915 par R.MEYER. VARANGOT leur consacra sa thèse en 1937.

Presque toujours unilatérales, elles sont de volume très variable, parfois fort petites.

Varangot par son travail fondamental insiste sur le polymorphisme de ces tumeurs et distingue quatre grandes variétés de structure :

- la forme folliculoïde est la plus caractéristique.
  Elle est constituée par des amas de cellules ayant tous les caractères de cellules de la granulosa. Ces amas sont creusés de cavités de volume variable. L'ensemble a parfois un aspect identique à celui d'un follicule de de Graaf normal.

- la forme massive ou insulaire est faite de vastes étendues de cellules épithéliales dans un tissu conjonctif peu abondant.

- les formes cylindromateuses et trabéculaires, les plus communes, sont constituées de colonnes cellulaires séparées par des travées conjonctives. Celles-ci peuvent subir une dégénérescence conjonctive rappelant le cylindrome de la peau ou des glandes salivaires.

- Enfin dans les formes sarcomatoïdes, l'aspect épithélial de la tumeur tend à disparaître par endroits.

Quelle est la source des oestrogénes ?

Ce n'est pas le tissu tomoral lui-même qui produit les oestrogènes mais certaines cellules du stroma de la tumeur qui semblent se différencier en cellules thécales.

En effet, il n'existe aucun vaisseau dans les amas épithéliaux pleins, ni dans la paroi granuleuse épithéliale des cavités folliculoïdes. Les fibres de réticuline n'y sont jamais retrouvées.

VARANGOT, dans sa thèse, a décrit ce qu'il a appelé la réaction thécale du stroma :

> " On voit souvent les zones folliculoïdes entourées de deux couches conjonctives, l'une externe pauvre en noyaux

et plus ou moins hyalinisée, l'autre interne où les cellules fibroblastiques sont abondantes. Dans cette zone, interne, la vascularisation est très riche, les vaisseaux nombreux et distendus. Par endroits ces cellules d'aspect fibroblastique deviennent plus volumineuses, leur cytoplasme plus pâle et acidophile. Elles prennent l'aspect épithélioïde des cellules thécales dans le follicule en voie de maturation. Leur cytoplasme est vacuolaire sur les coupes à la paraffine et leur aspect suggère la présence de graisses. Sur les coupes à la congélation on voit les lipides se répartir à la périphérie des amas épithéliaux. Cette différenciation des fibroblastes en cellules thécales est d'un intérêt considérable."

Pour VARANGOT cette réaction thécale existe également dans les zones cylindromateuses, trabéculaires et même sarcomatoïdes.

" La surcharge folliculinique qui accompagne l'évolution des tumeurs de la granulosa est due à la seule glande thécale qui se différencie dans le stroma de la tumeur, mais ne participe pas à la croissance du néoplasme."

A l'appui de cette hypothèse, des expériences récentes d'incubations de tissu tumoral avec des précurseurs marqués (MARSH 1962, KASE ET CONRAD 1964) semblent montrer que le tissu des tumeurs de la granulosa se comporte davantage comme une thèque que comme une granulosa : la voie métabolique de la biosynthèse des oestrogènes y passerait par la 17 hydroxyprégnénolone et la déhydroépiandrostérone.

Le pronostic des tumeurs de la granulosa est favorable dans l'ensemble. Ces tumeurs sont beaucoup plus souvent bénignes

que malignes. Cependant, dans les formes malignes, des récidives ou métastases peuvent survenir très tardivement, 10 à 15 ans après l'extirpation de la tumeur.

b. Les tumeurs de la thèque.

Elles ont été décrites par LÖFFLER et PRIESEL en 1932. Elles surviennent surtout après la ménopause.

Elles ont la structure d'un fibrome mais contiennent de très nombreuses inclusions lipidiques.

Elles sont d'évolution bénigne dans la plupart des cas.

Le traitement de ces tumeurs est chirurgical

- Chez la femme jeune, en l'absence d'adhérences, l'ovariectomie unilatérale préserve les chances de reproduction.
- Chez la femme âgée, l'ablation de la tumeur ovarienne sera complétée par une hystérectomie en raison des risques de cancer utérin associé.

III - LES TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL

Certaines tumeurs, de connaissance plus récente, dont la structure est très différente de celles que nous venons de décrire, paraissent capables de produire des stéroïdes hormonaux. MORRIS et SCULLY ont proposé de les grouper sous le nom de tumeurs à stroma fonctionnel. Ces faits ont été observés au cours de l'évolution de tumeurs de Brenner, de kystes séreux, de kystes mucineux (notre observation), de certains cancers primitifs et secondaires de l'ovaire.

Le problème des tumeurs à stroma fonctionnel est d'exposition difficile car complexe. Voyons d'abord quelle est leur fréquence.

1. FREQUENCE

Un caractère se dégage de l'ensemble des travaux publiés : la rareté de ces tumeurs. Leur existence même est niée par certains auteurs.

GEIST, dans une série de 1096 tumeurs ovariennes de toute nature, trouve des métrorragies associées dans 40 % des cas. Pour cet auteur, des lésions associées de l'appareil génital suffisent toujours à expliquer de façon satisfaisante le saignement anormal.

TE LINDE, sur 349 malades se plaignant de métrorragies post-ménopausiques, rattache 8 fois ces métrorragies à une tumeur bénigne habituellement non secrétanté.

TAYLOR et MILLEN, étudiant 406 femmes atteintes de métrorragies post-ménopausiques, trouvent 5 fois seulement une tumeur habituellement inactive à l'origine du saignement anormal mais l'endomètre n'a pas été étudié.

BAYLY and GREENE rapportent une série de 74 malades atteintes de tumeurs ovariennes kystiques ou solides, non fonctionnelles. Des métrorragies sont présentes dans 20 % des cas. Trois fois seulement le saignement ne peut être imputé à une autre cause que la tumeur.

Les tumeurs de Brenner paraissent, plus souvent que d'autres, associées à des métrorragies. Cette association se retrouve dans 25 % des cas de plusieurs séries : BIGGART et MACAFEE, JONDAHL, DOCKERTY and RANDAL.

FARRAR et LIBRETTI signalent la possibilité de production d'oestrogènes par les tumeurs de Brenner dans 30 cas sur 402, soit 7,5 %.

SERMENT et PIANA estiment que les tumeurs intéressées s'accompagnent d'une action hormonale dans 10 % des cas environ.

2. FAITS CLINIQUES

Ils sont souvent difficiles à interpréter. Certains auteurs décrivent en détail l'aspect morphologique des lésions mais négligent complètement les investigations biologiques. D'autres demandent des dosages hormonaux mais donnent de la pièce anatomique une description si succincte qu'il est difficile de conclure. Les observations complètes et probantes sont extrêmement peu nombreuses.

Le tableau clinique réalisé peut être celui d'une surcharge oestrogénique ou, plus rarement, d'une virilisation. Comme nous le verrons, rien dans l'aspect morphologique de ces tumeurs ne permet de prévoir dans quel sens va se faire la différenciation fonctionnelle.

A.- LES TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL FEMINISANTES

Voyons quels éléments la clinique peut nous apporter en faveur de leur existence en nous livrant à une brève étude critique des principaux symptomes rencontrés.

Tous les faits probants rencontrés dans la littérature ont été observés chez des femmes ménopausées.

a. Les métrorragies constituent le signe clinique principal. De nombreux auteurs ont signalé leur existence au cours de l' volution de tumeurs ovariennes bénignes ou malignes : conclure sur ce simple fait que ces tumeurs ont une activité fonctionnelle paraît une extrapolation abusive.

En effet, chez la femme ménopausée, les métrorragies peuvent relever de multiples causes :

- un cancer du corps utérin ou du col,
- un polype,
- une métrite ou une vaginite séniles,
- des métastases du corps utérin ou du col accompagnant une tumeur maligne de l'ovaire,
- un cancer de la trompe.

Une étiologie fréquente est constituée par l'abus des thérapeutiques hormonales ou leur usage inconsidéré à long terme pour

une affection osseuse ou rhumatismale, créant de toutes pièces un syndrome de surcharge oestrogénique.

Quels sont les caractères de ces métrorragies ?

- Elles s'accompagnent parfois d'autres signes d'imprégnation oestrogénique : disparition des bouffées de chaleur, tension mammaire douloureuse, rajeunissement général de l'organisme.

- Elles sont intermittentes ou continues, de durée très variable. Elles peuvent être périodiques, en imposant pour un retour de règles.

- Leur abondance est le plus souvent peu importanté.

- Elles sont pratiquement toujours indolores.

En résumé : les métrorragies permettent de suspecter un syndrome de surcharge oestrogénique chez la femme ménopausée. Celui-ci sera confirmé par divers examens complémentaires : frottis vaginaux, examen de l'endomètre, dosages hormonaux.

b. Les frottis vaginaux

Ils paraissent rarement utilisés pour apprécier l'état hormonal. Pour NOVAK, leur interprétation est difficile car ils reflètent l'activité hormonale non seulement de l'ovaire mais aussi de la surrénale et peut-être d'autres glandes. De plus, ils sont très facilement modifiés par l'infection ou l'infestation vaginale.

Cependant, BARRY et FRAMPTON ont étudié l'aspect du frottis vaginal chez des femmes ménopausées porteuses de tumeurs

ovariennes habituellement inactives. Ils ont ainsi mis en évidence une surcharge oestrogénique dans :

- 11 cystadénomes séreux sur 18 (73.3 %)
- 10 cystadénomes muqueux sur 19 (52.6 %)
- 11 adénocarcinomes sur 22 (50 %).

c. L'examen de l'endomètre

L'endomètre est le récepteur hormonal le plus souvent exploré.

Les anomalies décrites vont de l'hyperplasie au cancer.
Comme on peut le voir sur le tableau récapitulatif (tableau III pages 38,39,40), divers degrés d'hyperplasie de l'endomètre sont notés par de nombreux auteurs.

ALLAN et HERTIG, étudiant 254 malades atteintes de cancer primitif de l'ovaire (à l'exclusion des tumeurs de la granulosa) constatent une hyperplasie de l'endomètre dans 9 % des cas, mais le stroma tumoral n'a pas été étudié.

Sous des terminologies parfois différentes, les faits décrits sont analogues :

- L'endomètre est épais, les glandes sont dilatées.

  L'hyperplasie glandulo-kystique est souvent notée.
  L'hyperplasie prend parfois un aspect polypoïde.
  La muqueuse peut être hyperplasique en certains points et atrophique en d'autres.
  La transformation décifuale est très rare : elle existait dans notre observation.
  Sous l'action hormonale, l'épithélium glandulaire de l'endocol secrète du mucus.

Le muscle utérin est également hypertrophié dans son ensemble : cette hypertrophie, décelable à l'examen physique, fait souvent porter, avant l'intervention, le diagnostic erroné de cancer du corps utérin.

d. Les dosages urinaires

L'excrétion des métabolites urinaires n'est qu'un reflet imparfait de l'activité de ces tumeurs. Leur étude s'avère cependant fort utile dans l'état actuel de nos connaissances.

Nous avons été frappés par la rareté et la pauvreté des dosages hormanaux effectués au cours de l'évolution des tumeurs à stroma fonctionnel féminisantes. BROWN, KELLAR and MATTHEW, SHAABAN, ABDINE and YOUSSEF, GAUTIER et collaborateurs, ont trouvé des valeurs comparables à celles de notre observation . (voir Tableau II page suivante).

A notre connaissance, les variations de ces éliminations hormonales sous l'effet de la gonadotrophine chorionique n'ont pas été étudiées avant nous.

Nous avons regroupé un certain nombre d'observations de tumeurs à stroma fonctionnel féminisantes colligées dans la littérature . (Tableau III pages 38, 39, 40).

TABLEAU II

DOSAGES URINAIRES

DANS LES TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL FEMINISANTES

Auteur	Dosages preopératoires	Dosages post-opératoires
Brown; Kellar and Matthew (1959)	Valeurs moyennes de 3 dosages Oestriol : 27,1 gammas Oestrone : 15,4 gammas Oestradiol : 2 gammas	3 dosages : Oestriol : 10,6 à 4,3 gammas Oestrone : 6,2 à 0,5 gammas Oestradiol : 0,5 à 0 gamma
Gautier, Combemale, Samaille-Piette et Veyssière (1963)	Phénolstéroïdes 17 gammas Prégnandiol libre/24 h. 0,36 mg	Phénolstéroïdes 5 gammas/24 h. Prégnandiol libre/24h. 0,17 mg
Shaaban, Abdine and Youssef (1960)	Oestrone : 38,5 gammas Oestradiol : 6,8 gammas Oestriol : 63,75 gammas	

T A B L E A U III

TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL FEMINISANTES

Auteur	Age	Métrorragies	Endomètre	F.V.	Dosages	Stroma tumoral	Type de la tumeur
Andujar, Enloe and Swift (1947)	72	+	Hyperplasie proliférative polypoïde				Tumeur de Brenner
"	64	+	Hyperplasie proliférative				Tumeur de Brenner
Biggart & Macafee (1955)	71	+	Hyperplasie kystique			Graisses biréfringentes	Tumeur de
"	58	+	Hyperplasie kystique			Graisses biréfringentes	Tumeur de Brenner
"	54	+	Polype de l'endomètre			Lipides dans le stroma Cellules d'aspect thécal.	Tumeur de Brenner
Brown, Kellar, Matthew (1959)	56	+	Hyperplasie glandulo-kystique		Dosages pre et post opératoires		Kyste mucoïde
Eton, Parker (1958)	63	+	Hyperplasie et atrophie			Lipides dans le stroma	Tumeur de Brenner + cancer du corps utérin.
	60	+	Hyperplasie et atrophie			Lipides dans le stroma	Tumeur de Brenner + cancer du corps utérin.

Freda, Montimuro (1959)	51	+	Hyperplasie				Kyste mucoïde + Tumeur de Brenner + épithélioma intra-épithélial du col utérin
Freda, Montimuro (1959)	62		Hyperplasie active				Kyste mucoïde en voie de dégénérescence + tumeur de Brenner
Gautier 1963	75	+	Activité oestrogénique	+	Dosages pre et post opératoires.		Tumeur de Brenner
Jakobovits (1963)	55	+	Hyperplasie			Cellules d'aspect thécal	Cystadénome pseudo-mucineux.
	63	+	Hyperplasie kystique			Cellules d'aspect thécal	Tumeur de Brenner
	58	+	Hyperplasie kystique			Cellules thécales lutéinisées.	Cancer de l'ovaire.
Melvyn & Bavly (1956)	53	+	Endomètre secrétoire				Kyste mucoïde
Morris & Scully (1958)	68	+	Endomètre prolifératif et hyperplasique			Cellules lutéinisées	Cystadénome pseudo-mucineux + tumeur de Brenner
	68	+	Endomètre prolifératif			Cellules thécales lutéinisées.	Tumeur de Brenner

Morris & Scully (1958)	74	+	Hyperplasie kystique			Cellules lutéinisées.	Cystadéno-fibrome séreux + adéno-carcinome
Moulonguet Doleris (1924)	67	+	Hyperplasie Polyse muqueux				Kyste mucoîde
	66	+	Hyperplasie Polype muqueux				Kyste mucoîde en voie de dégénrescence.
	70	+	Hypertrophique				Kyste séreux wolffien
Serment & Felce (1962)	63	+		+			Kyste mucoîde
Shaaban, Abdine, Youssef (1960)	60	+	Activité oestrogénique			Cellules groupées en aspect folliculoîde	Tumeur de Brenner + cysta dénocarcinome papillaire du corps utérin.

B.- LES TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL VIRILISANTES

Beaucoup plus rarement, le syndrome endocrinien engendré par ces tumeurs est un syndrome de masculinisation.

Nous reproduisons un tableau des différentes observations recueillies dans la littérature - (tableau IV page suivante).

Les onze premières ont été colligées par Scully (the Ovary by 14 authors (1963) p. 162). La douzième a été publiée par Jakobovits en 1963.

Plusieurs points retiennent notre attention.

1. L'âge des malades

A l'inverse des malades du groupe précédent qui étaient presque toutes des femmes ménopausées, ici, 7 malades sur 12 ont moins de 35 ans, 2 malades entre 30 et 50 ans, et 3 malades seulement ont plus de 50 ans.

2. La nature des tumeurs

Il existe une forte proportion de tumeurs malignes, en particulier secondaires :

- 2 cystadénocarcinomes mucineux,
- 4 cancers métastatiques,
- 3 tumeurs de Krukenberg.

Nous notons la présence d'un séminome tout-à-fait insolite au milieu de tumeurs à activité fonctionnelle. Le séminome, en effet, ne s'accompagne pas habituellement de troubles endocriniens. Dans cette observation, rapportée par Jakobovits, les 17 cétosté-

T A B L E A U IV

TUMEURS A STROMA FONCTIONNEL VIRILISANTES

Auteur	AGE	Tableau clinique	17 cétos mg/24 h.	Type de tumeur	Régression post-opératoire du virilisme.
Bettinger & Jacobs (1946)	14	Virilisme		Cystadénocarcinome pseudo-mucineux	+
Da Costa (1938)	66	Virilisme		Cystadénome pseudo mucineux	
Scully	21	Virilisme pendant la grossesse.	65.2 6j. après l'accouchement	Cystadénocarcinome pseudo-mucineux	+ 17 cétos : 5,6 8j. après l'opération.
Morris & Scully (1958)	24	Virilisme	Normaux	Tumeur de Brenner	Aucune
Uhlmann (1934)	25	Virilisme		Cancer métastatique bilatéral	
Wagner (1958)	29	Virilisme		Cancer métastatique bilatéral	
Esau (1924)	26	Hirsutisme pendant la grossesse.		Tumeur de Krukenberg bilatérale (estomac)	+
Ober, Kupperman and Bruno (1959)	46	Hirsutisme, acné, transformation déciduale de l'endomètre.		Tumeur de Krukenberg unilatérale (autre ovaire enlevé) (estomac).	+

Scully	40	Hirsutisme, acné, raucité de la voix		Tumeur de Krukenberg	Partielle
Scully & Richardson (1961)	75	Hirsutisme, augmentation de la libido		Cancer métastatique unilatéral (caecum)	Partielle
Ober, Pollak, Gerstmann & Kupperman (1961)	53	Virilisme, transformation déciduale de l'endomètre	13.1	Cancer métastatique bilatéral (sigmoïde)	+ 17 cétos 3,5 (3 semaines après l'opération).
Jakobovits 1963)	13	Virilisme, hypertrophie clitoridienne	Normaux	Séminome	

roïdes étaient normaux, comme il est habituel dans ces tumeurs.

Dans certaines observations de cancers ovariens à stroma fonctionnel, l'exérèse de la métastase ovarienne est suivie d'une régression du virilisme. Celui-ci ne réapparaît pas lorsque la tumeur récidive ailleurs que dans l'ovaire.

3. Les kystes mucoïdes accompagnés d'un virilisme clinique posent un problème de diagnostic différentiel difficile à résoudre.

   Certains arrhénoblastomes peuvent, en effet, revêtir un aspect inhabituel et contenir une prolifération épithéliale muco-sécrétante. Dans quelques rares cas, cette prolifération épithéliale mucipare est si importante que l'aspect est celui d'un kyste muqueux, sauf en quelques points très limités de la tumeur, où les cellules de Sertoli et de Leydig peuvent encore être identifiées.

   Aussi, en présence d'une tumeur étiquetée "kyste mucoïde" accompagnée d'un virilisme clinique, faut-il toujours penser à la possibilité d'une forme atypique d'arrhénoblastome dont le diagnostic histologique n'a pu être fait sur des coupes trop peu nombreuses.

Pour clore ce chapitre des tumeurs à strom fonctionnel virilisantes, nous rapporterons une observation de MORRIS et SCULLY particulièrement intéressante :

" Une jeune femme de 24 ans vit apparaître, au cours du troisième mois de sa première grossesse, un hirsutisme progressif avec hypertrophie clitoridienne. Au cours du quatrième mois, elle avorta spontanément d'un foetus d'apparence normale. Un mois

plus tard, les règles réapparurent, régulières. Deux mois après l'avortement, au toucher vaginal, l'ovaire droit était ferme, sensible, de la taille d'une noisette. Les 17 cétostéroïdes étaient normaux. Une thérapeutique par les oestrogènes fut instituée pendant 8 mois et le virilisme resta stationnaire.

Trois mois après l'arrêt du traitement, la voix devint rauque en même temps que l'ovaire droit augmentait de volume. Une tumeur de l'ovaire droit de 3,5 cm de diamètre fut enlevée chirurgicalement. L'examen microscopique de la pièce montra une tumeur de Brenner, jaune à la coupe, dont le stroma était composé de cellules arrondies à contenu lipidique. En de nombreux points ces cellules avaient un aspect indiscernable de cellules lutéinisées ou de cellules de Leydig. La malade est suivie depuis 16 ans. Le virilisme est stationnaire. Elle a donné naissance à quatre enfants.

C. ASPECT MORPHOLOGIQUE

1. Les tumeurs à stroma fonctionnel, féminisantes et masculinisantes, ont en commun un aspect particulier de leur stroma qui évoque une sécrétion hormonale active.

TURUNEN, dans le stroma de certaines tumeurs métastatiques de l'ovaire, ayant ce caractère, remarque de grosses cellules pâles, disséminées ou réunies en petits groupes, ressemblant aux cellules de la thèque.

BIGGART et MACAFEE, étudiant le stroma des tumeurs de Brenner accompagnées de métrorragies, découvrent, au contact immédiat des îlots épithéliaux, de petits amas de cellules bourrées de lipides. Ces cellules ne sont pas retrouvées dans les tumeurs de Brenner dépour-

vues d'activité fonctionnelle.

ETON and PARKER dans le stroma de tumeurs de Brenner, TEOH, MORRIS et SCULLY, dans celui de kystes mucoïdes et séreux, sont également frappés par l'existence de grosses cellules arrondies contenant des quantités variables de lipides. Ils appellent ces cellules "cellules lutéinisées" du stroma et soulignent leur ressemblance morphologique aux cellules du corps jaune.

<u>En résumé</u> : le stroma de certaines tumeurs ovariennes habituellement inactives contient parfois des cellules dont l'aspect morphologique suggère une activité enzymatique. Ces cellules sont volumineuses, arrondies, leur cytoplasme est clair et elles contiennent des lipides biréfringents. Elles sont isolées ou groupées en petit amas mal délimités et parcourus par des vaisseaux capillaires. On les trouve de préférence au voisinage immédiat de formations épithéliales néoplasiques d'aspect varié, bénignes ou malignes.

<u>La sécrétion hormonale provient-elle de ces cellules "luthéinisées" du stroma</u> ?

Nous n'en avons pas la preuve formelle et nous pouvons seulement dire que ces cellules ont tous les caractères morphologiques des cellules productrices de stérols.

2. A côté du stroma fonctionnel, ces tumeurs sont constituées par des cellules épithéliales néoplasiques dont l'aspect diffère selon les cas :

- <u>Les tumeurs de Brenner</u> ont une structure épithélio-conjonctive : un tissu fibreux, dense et compact, entoure des îlots épithéliaux pleins, ovoïdes, de taille variable. Les cellules épithéliales qui

composent ces îlots sont de grosses cellules polygonales à noyau allongé avec une fissure linéaire leur donnant un aspect en grain de café.

Leur origine est discutée : pour MEYER, elles proviennent des îlots de Walthard. Pour NOVAK ces tumeurs viennent d'une métaplasie épithéliale de la capsule ovarienne. Pour d'autres encore leur origine est tératomateuse.

- Les kystes mucoïdes sont constitués de logettes multiples tapissées par un épithélium cylindrique mucipare.

  L'origine tératomatoïde de ces tumeurs est aujourd'hui abandonnée par beaucoup d'auteurs. Deux hypothèses restent discutées : pour les uns, la cellule du stroma ovarien aurait gardé de son origine mésenchymateuse la possibilité de différenciations multiples; pour d'autres, ces tumeurs auraient pour origine des inclusions kystiques du mésothélium de l'ovaire à l'intérieur du stroma ovarien.

- Les kystes séreux, d'origine probablement wolfienne, sont formés par un stroma conjonctif délimitant des logettes kystiques où se projettent des végétations faites d'un axe conjonctif et d'un épithélium cubique unistratifié, séparés par une vitrée.

- Les tumeurs peuvent être également des cystadénocacinomes muqueux, séro-papillaires, des tumeurs secondaires d'origine diverse, sigmoïde, caecum, estomac.

- Cancer de l'endomètre et tumeurs à stroma fonctionnel

  Les tumeurs à stroma fonctionnel féminisantes peuvent être associées à un cancer utérin.

ITON and PARKER rapportent deux observations de tumeurs de Brenner associées à un cancer de l'endomètre.

1ère observation : une femme de 63 ans voit apparaître des métrorragies 13 ans après la ménopause.
Des fragments d'endomètre, prélevés par curettage, mettent en évidence un adénocarcinome du corps utérin.
Une hystérectomie totale est pratiquée.
L'examen anatomo-pathologique permet de découvrir en plus du cancer utérin, une masse ovarienne qui est une tumeur de Brenner dont le stroma contient des lipides.

2ème observation : chez une femme de 60 ans, apparition de métrorragies 10 ans après la ménopause. Ces métrorragies sont mises sur le compte d'un polype utérin dont on pratique l'ablation.
Quelques temps après, les métrorragies réapparaissent.
Un curettage biopsique met en évidence un adénocarcinome du corps utérin traité par hystérectomie totale et annéxectomie bilatérale.
L'ovaire droit était porteur d'une tumeur de Brenner dont le stroma contenait des lipides. La lésion utérine était un adénocarcinome papillifère bien différencié.
SHAABAN, ABDINE et YOUSSEF relatent une observation analogue de tumeur de Brenner associée à un cancer du corps.
Des dosages hormonaux préopératoires montrent une élimination d'oestrogènes totaux à 109 gammas.
Le stroma de la tumeur de Brenner avait un aspect évoquant la forme folliculoîde des tumeurs de la granulosa.

Cette association - tumeur à stroma fonctionnel féminisante, cancer utérin - n'est pas pour nous surprendre; nous savons en effet que beaucoup d'auteurs accusent les femmes porteuses d'un

cancer de l'endomètre d'avoir une activité oestrogénique anormale.

Nous en rapprocherons la thécomatose ou hypertrophie corticale du stroma ovarien.

Décrite par SMITH en 1941, elle est constituée par un aspect particulier du cortex ovarien de la femme ménopausée : celui-ci est hyperplasique et contient des groupes de cellules isolées à contenu lipidique, ressemblant aux cellules de la thèque interne lutéinisée.

La thécomatose accompagne parfois les tumeurs à stroma fonctionnel féminisantes.

NOVAK, SCHNEIDER et BECHTEL, FIENBERG, ont noté son association fréquente à l'hyperplasie muqueuse et au cancer de l'endomètre.

L'accord est loin d'être unanime sur cette entité clinique assez mal définie et sur ses relations avec les anomalies de l'endomètre précitées.

D.- PHYSIO-PATHOLOGIE

MOULONGUET et DOLERIS, dans leur publication de 1924, mettaient en cause un facteur nerveux pour expliquer les métrorragies accompagnant certains kystes ou certaines tumeurs de l'ovaire : ces tumeurs, par irritation mécanique des plexus nerveux du hile ovarien, richement anastomosés aux plexus latéro-utérin, avaient une action trophique nerveuse sur la muqueuse utérine. Pour confirmer leur hypothèse ils firent des expériences sur des animaux de laboratoire mais les inclusions irritantes produites au voisinage de l'ovaire restèrent sans effet sur l'appareil génital de l'animal.

CARIKER et DOCKERTY invoquent des troubles de la vascularisation de l'ovaire par action mécanique de la tumeur.

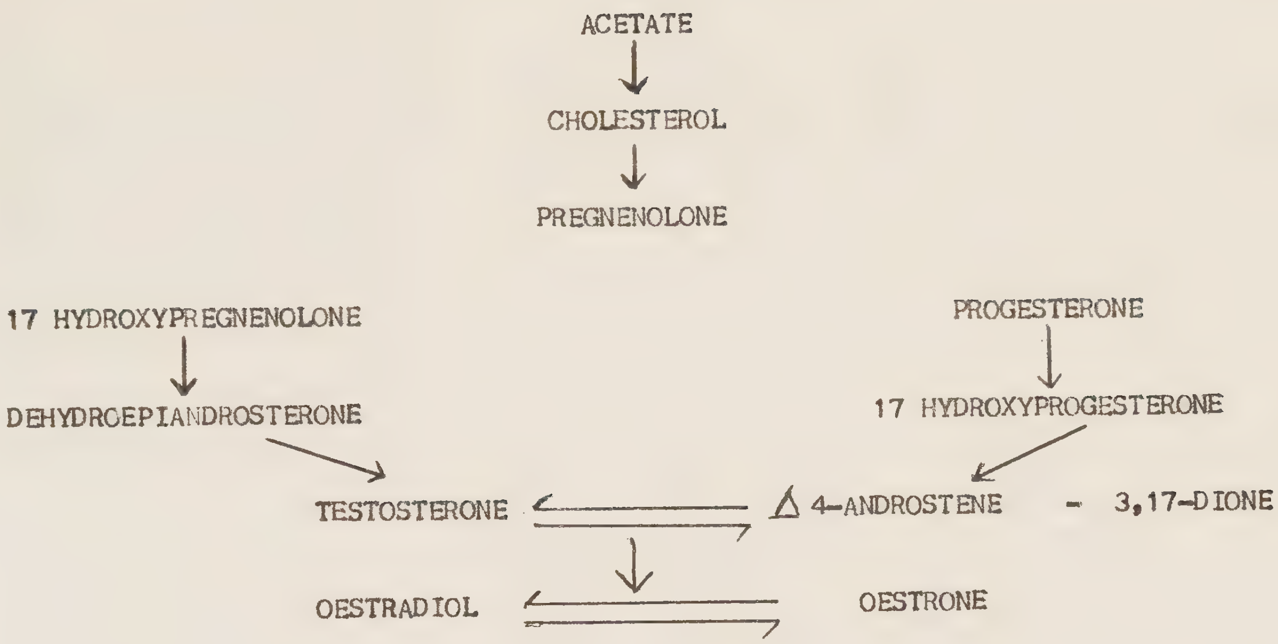
Pour MORRIS et SCULLY, SERMENT et PIANA, le stroma de certaines tumeurs subit une métaplasie fonctionnelle au contact des cellules épithéliales néoplasiques. Pour des raisons obscures, ces cellules épithéliales en voie de proliférations paraissent capables d'induire la transformation thécale de certains éléments du stroma tumoral. Celle-ci serait analogue à la différenciation des thèques autour du follicule en voie de croissance dans l'ovaire normal.

<u>Existe-t-il des arguments autres que morphologiques permettant d'assimiler les cellules qui se différencient dans le stroma de ces tumeurs à des cellules thécales</u> ?

Revenons à l'observation présentée au début de ce travail. Il est frappant de constater que cette tumeur donnait issue à de la déhydroépiandrostérone sous gonadotrophines chorioniques et nous rapprocherons ce fait des récents travaux sur la biosynthèse des hormones dans l'ovaire.

1. Biosynthèse des stéroïdes dans les ovaires normaux.

L'emploi des méthodes d'incubation in vitro de fragments d'ovaire a permis de récents progrès dans la compréhension de la synthèse des stéroïdes. Il ressort de ces travaux que celle-ci passe par deux voies principales : à partir de la prégnènolone, l'une passe par la 17 hydroxyprégnènolone et la déhydroépiandrostérone, l'autre par la progestérone et la 17 hydroxyprogestérone. Toutes deux aboutissent aux oestrogènes par l'intermédiaire de la testostérone et de l'androstérodione, (voir tableau page suivante).



Biosynthèse des oestrogènes et des androgènes à partir de la prégnènolone et de la progestérone : N. KASE and S.H. CONRAD

Am. J. Obst. Gynec. 90 : 1252, 1964

2. Contribution relative des cellules granuleuses et thécales.

RYAN et PETRO ont récemment séparé dans l'ovaire humain les cellules granuleuses des cellules thécales. Ils ont procédé de la façon suivante : 8 jours avant une hystérectomie pour lésion utérine bénigne, ils ont administré à leurs patientes des gonadotrophines humaines de femmes ménopausées. A l'intervention, les kystes folliculaires ont été prélevés par biopsie, laissant en place la plus grande partie de l'ovaire. Ces kystes, disséqués du tissu ovarien environnant, ont été incisés, retournés et les cellules granuleuses recueillies par grattage à la spatule. Puis les deux types de cellules ont été mis à incuber séparément, in vitro, avec des précurseurs marqués.

Ces travaux montrent que les cellules thécales et les cellules granu leuses possèdent toutes deux le même équipement enzymatique.

Dans les cellules thécales, la biosynthèse des oestrogènes paraît emprunter, de préférence, un chemin qui court-circuite la progestérone et la 17 hydroxy progestérone.

Ce chemin n'est pas connu avec certitude mais la possibilité d'un passage par la 17 hydroxy prégnènolone et la déhydroépiandrostérone est une hypothèse vraisemblable et séduisante.

3. Biosynthèse des stéroïdes dans les ovaires anormaux.

KASE et CONRAD ont procédé à des incubations in vitro de fragments d'arrhénoblastome et de tumeur de la granulosa avec de la prégnènolone et de la progestérone marquées. Dans les deux cas ils ont concl à une prédominance de la voie métabolique delta 5.

Dans les tumeurs à stroma fonctionnel ces expériences d'incubation n'ont pas encore été tentées à notre connaissance.

Souhaitons que des recherches plus poussées que les nôtres dans ce domaine apportent des données complémentaires.

E. PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic des tumeurs à stroma fonctionnel dépend uniquement de la nature de la prolifération épithéliale néoplasique. Il est indépendant des éléments endocriniens contenus dans le stroma.

Le traitement est le même que celui des tumeurs endocriniennes et dépend essentiellement de la nature bénigne ou maligne de la lésion.

En cas de tumeur à stroma fonctionnel féminisante chez la femme ménopausée, l'ablation de la tumeur ovarienne sera complétée par une hystérectomie en raison des risques de cancer utérin associé.

C'est la raison pour laquelle malgré l'hystérographie satisfaisante et la négativité du frottis cervical, le Professeur MUSSET a jugé plus prudent, même chez cette femme de 83 ans, de pratiquer une hystérectomie totale.

o

o o

CONCLUSION

Nous avons passé en revue les différentes tumeurs endocrines de l'ovaire : l'observation présentée au début de ce travail nous paraît entrer dans le cadre des tumeurs à stroma fonctionnel féminisantes.

Notre malade était une femme ménopausée avec un syndrome de surcharge oestrogénique très net, attesté par la clinique, les frottis vaginaux, l'hystérographie et les dosages hormonaux.

Ce syndrome a régressé après l'ablation d'une tumeur de l'ovaire qui était un cystadénome mucineux dont le stroma contenait de nombreuses inclusions lipidiques.

Cette tumeur était stimulable par les gonadotrophines chorioniques; ce fait nous a paru digne d'être noté. A notre connaissance le comportement de ces tumeurs à stroma fonctionnel sous stimulation par les H.C.G. n'a pas été envisagé avant nous et nous pensons que l'épreuve de stimulation freinage mérite d'être couramment entreprise dans l'étude de tels cas.

o

o o

CONCLUSIONS

1. Nous avons rapporté une observation de cystadénome mucineux de l'ovaire à activité féminisante chez une femme ménopausée depuis trente ans. Cette malade avait un syndrome de surcharge oestrogénique indiscutable confirmé par la clinique, les frottis vaginaux, l'aspect hystérographique de la cavité utérine et les excrétions hormonales. L'étude chimique du broyat d'un fragment de la tumeur a permis de mettre en évidence, en toute certitude, de l'oestradiol.

Les éliminations hormonales étaient considérablement stimulées par l'administration de gonadotrophines chorioniques dont 15.000 unités ont haussé le taux de l'excrétion urinaire des oestrogènes à 486 mcg par 24 h.

A l'opposé, le syndrome de féminisation a regressé entièrement après l'ablation du kyste mucoïde dont le stroma contenait de nombreuses inclusions lipidiques.

2. Pour classer cette observation, nous avons passé en revue les différentes tumeurs endocrines de l'ovaire : les tumeurs virilisantes - arrhénoblastomes et tumeurs à cellules limidiques -, les tumeurs féminisantes - tumeurs de la granulosa et tumeurs de la thèque - et les tumeurs à stroma fonctionnel, de connaissance plus récente.

C'est à ce dernier groupe que se rattache l'observation que nous avons étudiée.

3. Les tumeurs à stroma fonctionnel sont polymorphes. Elles

ont en commun un stroma dont l'aspect suggère une sécrétion hormonale active. La réaction fonctionnelle de ce stroma est un épiphénomène qui peut être induit par des tumeurs de nature variée : tumeurs de Brenner, kystes muqueux (notre observation), kystes séreux, tumeurs malignes, primitives et secondaires, de l'ovaire.

4. Notre observation nous semble apporter un fait nouveau dans l'étude des tumeurs à stroma fonctionnel : la réponse des éliminations hormonales à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques.

En règle générale, les tumeurs, à la différence des hyperplasies, ne sont pas stimulables.

C'est là un argument supplémentaire pour penser que le stroma de ces tumeurs est le siège d'une hyperplasie fonctionnelle induite par des cellules néoplasiques.

5. Enfin, l'issue de déhydroépiandrostérone sous stimulation par les gonadotrophines chorioniques permet peut-être de penser que, dans ce cas particulier, l'ovaire était capable de sécréter de la D.H.A.

o

o o

B I B L I O G R A P H I E

ALLAN, M.S. & HERTIG, A.T.
Carcinoma of the ovary
Am. J. Obst. Gyn. 58 : 640-653, 1949

ANDUJAR, J.J., ENLOE G.R., SWIFT W.B.
Brenner tumor of the ovary
Texas St. J. of Med. 43 : 70, 1947

BARRY G.W. & FRAMPTON J.
Oestrogenic activity associated with non feminizing
ovarian tumours after the menopause.
Brit. Med. J. 5 Octobre 1963

BAYLY M.A. & GREENE R.R.
Ovarian tumors and abnormal uterine bleeding
Am. J. Obst. Gyn. 72 : 143-146, 1956

BETTINGER H.F. & JACOBS H.
A contribution to the problem of masculinization
Med. J., Australia 1 : 10-13, 1946.

BIGGART J.H. & MACAFFE C.H.G.
Tumours of the ovarian mesenchyme. A clinico-pathological survey.
J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 62 : 829-837, 1955.

BIGNON-SCHNIRER J.
Contribution à l'étude des tumeurs masculinisantes de l'ovaire, un cas
de tumeur à cellules de Leydig du hile.
Thèse, Paris N° 1040, 1963 et Presse Médicale 1963, p. 2757.

BROWN J.B., KELLAR R. & MATTHEW G.D.
Preliminary observations on urinary estrogen excretion in certain gynaecological disorders.
J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 66 : 177-211, 1959.

CARIKER M. & DOCKERTY M.B.
Mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas of the ovary.
A clinical and pathological survey of 355 cases.
Cancer 7 : 302-310, 1954.

DA COSTA C.C.
Tumor masculinizante
Rev. gynec. e obst. 2 : 3-9, 1938.

DALEY D., HARRISON C.V. & MILLAR W.G.
A case of cystadenofibroma of the ovary.
J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 57 : 408, 1950.

DOCKERTY M.B. & MUSSEY E.
Malignant lesions of the uterus associated with estrogen-producing ovarian tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 61 : 147-153, 1951

ESAU P.
Uber Klimaterische gesichtsbehaarung.
Klin. Wechnschr. 8 : 1670-1671, 1929

ETON B. & PARKER R.A.
Endometrial abnormalities including carcinoma associated with ovarian Brenner tumors.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 65 : 95-97, 1958.

FARRAR H.K. Jr., ELSH R. & LIBRETTI J.
Brenner tumors and estrogen production.
Obst. and Gynec. Surv. 15 : 1, 1960.

FIENBERG R.
Ovarian estrogenic tumors and diffuse estrogenic
thecomatosis in post-menopausal colporrhagia.
Am. J. Obst. Gynec. 76 : 851-860, 1958.

FREDA V.J. & MONTIMURRO J.A.
Coexistence of mucinous cystadenoma and Brenner tumor of the ovary
Am. J. Obst. 77 : 651-659, 1959.

GAUTIER P., COMBEMALE B., SAMAILLE-PIETTE R., & VEYSSIERE M.C.
Les tumeurs de Brenner, leur pouvoir folliculino-sécrétant.
Discussion à propos de deux observations personnelles.
Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst. de L. Fr. 15 = 501-503, 1963

GRAYZEL D.M. & FREEDMAN H.H.
Brenner tumor of the ovary
Am. J. Surgery 53 : 509, 1941.

JAKOBOVITS A.
Hormone production by miscellaneous ovarian tumors.
Am. J. Obst. Gynec. 85 : 90-95, 1963.

KASE N. & CONRAD S.H.
Steroid synthesis in abnormal ovaries
Am. J. Obst. Gynec. 90 : 1252-1273, 1964

KELLAR R., MATTHEW G.D., MACKAY R., BROWN J.B. & ROY E.J.
Some clinical applications of oestrogen assay.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 66 : 804-814, 1959.

LISBOA B.P. & DICZFALUSY E.
Colour reactions for the in situ characterisation of steroids oestrogens on the thin-layer chromatograms.
Acta Endocrin. 43 : 545-560, 1964.

LOFFREDO V.
Tumeurs virilisantes de l'ovaire.
Gazette Médicale 71 : 3017-3024, 1964

McBRIDE J.M.
Estrogen excretion levels in the normal post-menopausal women.
J. Clin. Endocrin. and Metab. 17 : 1440-1447, 1957.

McNULTY J.R.
The ovarian serous cystadenofibroma. A report of 25 cases.
Am. J. Obst. Gynec. 33 : 1338-1344, 1959

MARSH J.M., SAVARD K., BAGGET B., VAN WYK J.J. and TALBERT K.M.
Estrogen synthesis in a feminizing ovarian granulosa cell tumor.
The J. Clin. Endocrin. and Metab. 22 : 1196, 1962.

MARWIL T.B. & BEAVER D.C.
Brenner tumor of the ovary associated with uterine bleeding.
Am. J. Obst. Gyn. 43 : 97-102, 1942

MATHIEU J.
Le mécanisme des métrorragies dans les tumeurs de l'ovaire. Conséquences pratiques.
Rev. Fr. Gynéc. Obstétr. 43 : 85, 1948

MELVYN A., BAYLY M.D. & GREENE R.R.
Ovarian tumors and abnormal uterine bleeding.
Am. J. Obst. Gyn. 72 : 143-146, 1956.

MORRIS J.M. & SCULLY R.E.
Endocrine Pathology of the ovary
St. Louis. The C.V. Mosby Company, 1958.

MOULONGUET P. & DOLERIS
Les métrorragies après la ménopause causées par les tumeurs et les kystes de l'ovaire. Le phénomène de la "réactivation" utérine sénile d'origine ovarienne.
Gynéc. et Obst. 9 : 493, 1924.

NOVAK E.R.
Postmenopausal endometrial hyperplasia.
Am. J. Obst. Gyn. 71 : 1312 - 1321, 1956

NOVAK E.R., GOLDBERG B., JONES G.S., & O'TOOLE R.V.
Enzyme histochemistry of the menopausal ovary associated with normal and abnormal endometrium.
Am. J. Obst. Gyn. 93 : 669-682, 1965.

OBER W.B., KUPPERMAN H.S. & BRUNO M.S.
Clinicopathologic conference. Knickerbocker Hospital.
New-York J. Med. 59 : 4001-4007, 1959.

OBER W.B., POLLAK A., GERSTMANN K.E. & KUPPERMAN H.S.
Krukenberg tumors with androgenic and progestational activity : report of two cases.
Abstr. Am. Assoc. Path. and Bact. April 1961.

THE OVARY by 14 authors.
Hugh G., Grady & David E. Smith, Editors.
The Williams & Wilkins C°, 1963.

PESHARD J.J.
Etude critique des tumeurs associées de l'ovaire.
Thèse Med. Marseille n° 125, 1962

PIANA
Tumeurs féminisantes de l'ovaire.
Thèse. Marseille, n° 76, 1962.

REAGAN J.W.
The Ovarian Brenner tumor; its gross and microscopic pathology.
Am. J. Obst. Gynec. 60 : 1315, 1949.

REAGAN J.W.
Histopathology of ovarian pseudomucinous cystadenoma.
Am. J. Path. 25 : 689, 1949.

RODDICK J.W. Jr. & GREENE R.R.
Relation of ovarian stromal hyperplasia to endometrial carcinoma.
Am. J. Obst. & Gynec. 73 : 843-851, 1957.

RYAN K.J. & PETRO Z.
Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells.
The J. of Clin. Endocrin. and Metab. 26 : 46-52, 1966

SCHNEIDER G.T. & BECHTEL M.
Ovarian cortical stromal hyperplasia.
Obst. & Gym. 8 : 713, 1956.

SCHNEIDER G.T.
"Functioning" ovarian tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 79 : 921-931, 1960

SCOTT R.B.
Serous Adenofibromas and cystadenofibromas of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 43 : 733, 1942.

SCULLY R.E. & COHEN R.B.
Oxidative-enzyme activity in normal and pathologic human ovaries.
Obst. & Gynec. 24 : 667, 1964

SCULLY R.E. & RICHARDSON G.S.
Luteinization of the stroma of metastatic cancer involving the ovary and its endocrine significance.
Cancer 14 : 827-840, 1961.

SERMENT M.H. & FELCE A.
Métrorragies post-ménopausiques et tumeur de l'ovaire.
Bul. Fée. Soc. Gynéc. & Obst. L. Fr. 14 : 26, 1962

SERMENT ET PIANA
Tumeurs Endocrines de l'ovaire.
1964.

SHAABAN A.H., ABDINE F.H. & YOUSSEF A.F.
Functioning Brenner tumor of the ovary.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 67 : 138-141, 1960

SHARMAN A. & SUTHERLAND A.M.
A case of serous adenofibroma of the ovary.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 54 : 382, 1947

SHORT R.V.
Steroids present in the follicular fluid of the mare.
J. Endocrin. 20 : 147-156, 1960.

SHORT R.V.
Steroids present in the collicular fluid of the cow.
J. Endocrin. 23 : 401-411, 1962.

TAYLOR H.C. & MILLEN M.D.
The causes of vaginal bleeding and the histology of the endometrium after the menopause.
Am. J. Obst. Gynec. 36 : 22; 1938.

THEVENET M., HENRY R. et FERMANIAN J.
Dosages biologiques des oestrogènes urinaires.
Etude du rôle inhibiteur de l'oestriol.
Ann. Endocrin. Paris 24 : 775-794, 1963

TURUNEN A.
Hormonal secretion of Krukenberg tumours.
Acta endocrinol 20 : 50-56, 1955.

UHLMANN W.
Zur Frage der Carcinometastasen im Ovar, unter besonderer Berücksichtigung der sog. Krukenberg-Tumoren.
Arch. Gynäk. 168 : 468-496, 1939.

VARANGOT J.
Les tumeurs de la granulosa.
Thèse Méd. Paris, n° 605, 1937.

VARANGOT J.
Les tumeurs virilisantes de l'ovaire.
Bul. Fée. Soc. Gyn. Obst. I.IV : 271-280, 1952.

VARANGOT J. & BIGNON-SCHNIRER J.
Tumeurs solides de l'ovaire à activité endocrinienne.
La Revue du Praticien. T. XV. : 2187-2200, 1965.

WAGNER H.
Intestitielle blutung und ruptur eines Krukenbergtumor mit virilismus.
Zentrabl. Gynäk. 72 : 300-301, 1958.

WATTS R.M. & ADAIR F.L.
Occurence of estrogenic hormone in ovarian cysts.
Cancer Research I : 638-648, 1941.

WOODRUFF J.D., BIE L.S. & SHERMAN R.J.
Mucinous tumors of the ovary.
Obst. & Gynec. 16 : 699-712, 1960.

Vu le Président de Thèse
Professeur J. Varangot

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur G. Brouet

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. Roche